

열충격 단백질의 신경정신의학적 의의와 중요성

오동훈* · 양병환* · 최준호*†

Heat Shock Proteins as Molecular Chaperons in Neuropsychiatry

Dong-Hoon Oh, M.D.,* Byung-Hwan Yang, M.D., Ph.D.,* Joonho Choi, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

Recent researches have shown that important cellular-based autoprotective mechanisms are mediated by heat-shock proteins(HSPs), also called 'molecular chaperones'. HSPs as molecular chaperones are the primary cellular defense mechanism against damage to the proteome, initiating refolding of denatured proteins and regulating degradation after severe protein damage. HSPs also modulate multiple events within apoptotic pathways to help sustain cell survival following damaging stimuli. HSPs are induced by almost every type of stresses including physical and psychological stresses. Our nervous system in the brain are more vulnerable to stress and damage than any other tissues due to HSPs insufficiency. The normal function of HSPs is a key factor for endogenous stress adaptation of neural tissues. HSPs play an important role in the process of neurodevelopment, neurodegeneration, and neuroendocrine regulation. The altered function of HSPs would be associated with the development of several neuropsychiatric disorders. Therefore, an understanding of HSPs activities could help to improve autoprotective mechanism of our neural system. This paper will review the literature related to the significance of HSPs in neuropsychiatric field.

KEY WORDS : Heat shock proteins · Molecular chaperones · Autoprotective mechanism · Neuropsychiatry.

서 론

열충격 단백질(heat shock protein, 이하 HSP)은 세포가 고온의 열에 노출되었을 때 발현되는 단백질로 stre-

ss protein 이라고도 한다. 열충격(heat shock) 뿐만이 아니라 거의 모든 종류의 스트레스가 HSP의 발현을 유도하므로, HSP의 발현은 스트레스에 노출된 세포에서 보이는 일반적인 현상이라고 할 수 있다. 역사적으로는 Ritossa¹⁾가 1962년 처음으로 보고하였으며, 1974년에 현재의 명칭을 얻게 되었다.²⁾ 많은 HSP는 세포 내에서 molecular chaperones으로 활동하여 단백질의 응집(agggregation)을 방지하고, 손상된 단백질의 수리에 관여한다.³⁾

Molecular chaperones은 세포 내에 존재하는 다양한 단백질의 집단으로, 1) 다른 단백질들이 응집되는 것을 방지하고, 2) 응집괴(aggregate)를 용해시키며, 3) 단백질

*한양대학교 의과대학 신경정신과학교실 및 정신건강연구소
Department of Neuropsychiatry and Mental Health Institute,
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

†교신저자 : 최준호, 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1
전화) (031) 560-2277
전송) (031) 554-2599
E-mail) jchoi@hanyang.ac.kr

구조 형성을 돕거나(folding), 변형된 단백질의 구조를 바로잡고(refolding), 4) 손상된 단백질을 분해(degradation)하거나, 5) 심각한 손상의 경우, 손상된 단백질을 보다 큰 응집괴로 격리(sequestration)시키는 역할을 담당한다.⁴⁾ 결국 세포는 molecular chaperones의 활동을 통하여 단백질의 합성, 변형, 이동 그리고 분해 등 전 과정을 조절한다.⁵⁾ 물론 모든 HSP이 molecular chaperones의 기능을 갖는 것은 아니지만, 많은 HSP이 정상적인 세포의 보호와 성장 그리고 분화 필요한 molecular chaperones의 기능을 갖고 있다.

HSP은 주로 분자량(Kilodalton 단위)으로 분류를 하며, 임상적으로 100kD이상은 high molecular mass HSPs, HSP90(81~90kD), HSP70(65~80kD), HSP60(55~64kD), HSP40(35~54kD), 그리고 34kD이하는 small HSPs로 분자량에 따라 분류하기도 한다. 또한 molecular chaperones은 단독으로는 활동하지 않고, cochaperone과 함께 복합체(complex)를 이루어 작용을 한다. 예를 들어, HSP70, HSP40 그리고 nucleotide exchange factor가 결합해 chaperone machine 복합체를 형성하여 폴리펩티드(polypeptide) 형성에 관여한다.⁶⁾

한 개체가 물리적 혹은 심리적 스트레스에 노출되면, 단계적인 생리학적 변화를 겪게 된다. 여러 종류의 스트레스는 세포 내 환경의 변화를 일으켜 단백질과 DNA에 손상을 일으킬 수 있으며, 이에 대응하는 스트레스 반응은 세포 수준에서부터 내분비계, 신경계 그리고 행동의 변화에 이르기까지 다양한 형태로 나타난다.⁷⁾ 스트레스에 의해 손상된 세포는 역설적으로 서로 다른 두 가지 반응을 보일 수 있다. 첫 번째는 세포자멸사(apoptosis)이다. 이는 세포 사멸의 한 방식으로서, 손상된 세포를 제거하여 염증을 방지한다. 두 번째는 스트레스 반응(stress response)이다. 이를 통해 세포는 자신의 손상을 방지하고 회복을 촉진시켜 생존을 돕는다. molecular chaperones으로 작용하는 HSP의 보호기능에 대한 연구는 주로 손상된 단백질의 복구 쪽에 초점이 맞추어져 있었으나, 최근에는 HSP의 세포자멸사 억제 기능으로도 연구의 방향이 확대되고 있다.⁸⁾

현재 HSP에 대한 연구는 종양학이나 심혈관계 질환 분야에서 활발하게 진행이 되고 있으며, 암 환자를 대상으로 HSP 억제제를 이용한 임상시험도 진행 중에 있다. 하지만 신경정신과 영역에서는 이에 대한 연구가 아직은 미약한 편이다. HSP의 주요 기능은 스트레스로부터 세포

와 조직을 보호하고, 손상을 복구하는 것이므로, 임상적으로 스트레스 관련 질환을 많이 다루는 신경정신과 영역에서도 HSP에 대한 관심과 중요성이 점차 증대될 것으로 예상된다.

이에 저자는 molecular chaperones으로서 기능하는 HSP이 신경정신의학 영역에서 어떤 의의를 지니는지 살펴보고자 한다. 이를 위해서, 신경세포에서 일어나는 HSP의 분비와 조절, HSP이 신경계의 발달과 노화 그리고 신경내분비계에 미치는 영향, 신경정신과 질환과 HSP와의 관계, 마지막으로 HSP의 치료적 이용과 그 미래에 대해서 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 열충격 단백질의 조절

진핵세포생물(eukaryote)에서 열충격 유전자(heat shock gene)의 발현은 열충격 전사인자(heat shock transcription factor, 이하 HSF)에 의해 조절된다.⁹⁾ 포유류의 경우, 3가지 종류(HSF1, HSF2, HSF4)의 HSF가 존재하는데,¹⁰⁾ HSF1은 열 충격과 여러 다른 스트레스에 반응하여 열충격 유전자의 발현이 유도되는 과정을 매개하며, HSF2는 HSF1과 달리 스트레스에 의해 활성화되지 않고, 분화 및 발달하는 세포에서 열충격 유전자의 발현을 조절한다.¹¹⁾

HSF1은 총 4개의 영역으로 구성되어 있는데, N-terminal에 위치한 DNA binding domain, leucine zipper, regulatory domain 그리고 trans-activation domain으로 구성된다. 스트레스가 없는 안정된 상황에서는 HSF1이 HSP90과 cochaperone 그리고 다른 분자들과 함께 비활성 상태의 거대분자구조상태를 유지한다. 이 때 HSP90은 HSF1의 억제자로 기능하게 된다. 또한 HSF1은 protein kinase ERK1과 GSK3에 의해 regulatory domain이 인산화 되어 비활성 상태로 존재한다. 그러나 신경세포가 스트레스에 노출되면, HSF1과 억제 복합체가 분리되고, HSF1의 삼합체(trimerization) 형성, 과인산화(hyperphosphorylation), HSP promoter의 활성화 등의 다단계 반응을 거치며 HSF1이 활성화된다.¹²⁾

일반 세포와 비교하였을 때, 신경세포는 열충격 반응(heat shock response)이 취약한 편에 속한다. 왜냐하면 신경세포는 HSF1의 양과 활성화도 그리고 HSP의 합성이 일반 세포에 비해 모두 유의하게 감소되어 있기 때

문이다.¹³⁾ 하지만, 아교세포(glial cell)나 별아교세포(astrocyte)와 같은 비신경세포들은 신경세포 근처의 extra-cellular medium으로 HSP70을 분비하여 부족한 열충격 반응을 보충하고 있다.¹³⁾ 이러한 방식으로 분비된 HSP70은 신경세포에 의해 능동적으로 흡수되어 세포내 신호전달 과정에 관여하고, cytoprotection을 강화시키며, 신경접합부에서의 신경전달을 증가시킨다.¹³⁻¹⁵⁾

대부분의 연구에 의하면, 세포의 열충격 반응 정도는 노화가 진행됨에 따라 감퇴되어 나타나는데, 이것은 스트레스가 없는 안정 상태에서 HSP의 기저치가 낮을 뿐만 아니라, 스트레스에 의한 HSP 생성 반응 정도도 낮기 때문이다. 따라서 노화가 진행 될수록 신경조직에서 단백질의 손상과 이로 인한 비정상 단백질의 응집 현상이 증가하게 된다.

2. 열충격 단백질의 분비

HSP 연구의 초기 20년간은 HSP이 전형적인 세포내 단백질일 것이라고 생각했었다. 하지만 현재는 HSP70이 세포외 공간과 혈액 내에서도 확실히 존재한다고 알려져 있다. 신경계에서는 아교세포가 HSP70을 분비할 수 있는 것으로 보이며, 신경세포로 흡수된 HSP70은 내부적으로 생성되는 HSP와 같은 방식으로 기능하는 것 같다. 결국 세포외 HSP(extracellular HSP, 이하 eHSP)에 노출된 신경세포는 그렇지 않은 신경세포에 비해 외부 손상에 보다 잘 견디는 것으로 보인다. 이러한 현상은 열충격 반응을 이용하여 신경계를 보호할 수 있는 치료 전략 개발에 의미 있는 가능성을 시사한다.¹⁶⁾

스트레스에 노출되는 동안 분비되는 세포내 HSP70의 기능에 대해서는 이미 많이 알려져 있지만, eHSP70의 기능에 대해서는 아직도 이해가 부족한 편이다. 세포내 및 eHSP70은 다양한 물리적 스트레스에 의해 분비가 된다고 알려져 있다. 하지만 더욱 흥미로운 점은, 최근의 연구에 의하면 심리적 스트레스 역시 뇌 내의 HSP70의 분비를 촉진시키는 것으로 보고되고 있다. Fleshner 등¹⁷⁾은 고양이의 위협에 노출된 쥐 실험을 통해, 심리적인 스트레스 역시 신경세포 내 및 혈청 eHSP70과 corticosterone의 분비를 촉진시킨다고 보고하였다. 또한 부신절제술을 받은 쥐에서는 스트레스에 대한 HSP70과 eHSP70 반응이 감퇴되는 것으로 보아 부신호르몬이 이 반응에 중요한 매개체 역할을 담당할 것이라고 하였다.

eHSP70가 스트레스에 매우 빠르게(10~30분 이내) 반응하여 증가하고, 다량(기저치의 2~6배 이상)이 분비되며, 조직의 괴사를 일으키지 않는 심리적 스트레스에도 증가하는 등의 지금까지의 연구 결과로 볼 때, eHSP70의 분비는 receptor-mediated exocytosis pathway를 통해 이루어지는 것 같다.⁷⁾ 특히 최근의 연구에 의하면, 카테콜라민(catecholamine)이 eHSP70 분비에 중요한 역할을 수행하고, 이 과정은 alpha1-adrenergic receptor mediated pathway의 자극을 통해 일어나는 것으로 보인다.¹⁸⁾

세포내 HSP70은 시토카인(cytokine) 생산을 감소시키는데 비해, eHSP70은 오히려 시토카인 생성과 다른 선천 면역반응(innate immunity response)을 증가시킬 수 있다. 이러한 사실로 볼 때, 아마도 eHSP70은 면역계에서 위험신호(danger signal)로서 작용하는 역할을 하는 것 같다. eHSP70은 세포 밖으로 분비되어서 세포막 수용체에 결합된 후, 이차전령계(second messenger system)를 통해 선천 면역반응을 향상시켜 숙주를 보호하는 것 같다.⁷⁾ Asea 등¹⁹⁾은 eHSP70에 의해 활성화되는 서로 다른 두 개의 이차전령계를 소개하였는데, 첫 번째는 CD14와 세포내 칼슘에 의존하여 IL-1beta, IL-6 그리고 TNF-alpha를 증가시키는 것이고, 두 번째는 CD14와는 상관없이 세포내로의 칼슘 유입을 통해 TNF-alpha를 증가시키는 것이었다.

결국 eHSP70은 신경세포를 보호하는 molecular chaperone의 역할과 위험신호를 전달하는 cytokine의 역할을 동시에 수행하는 것 같다.¹⁹⁾ 실제로 Pittet 등²⁰⁾은 외상에 노출되었던 사람들에게서 eHSP70의 혈청 농도가 증가하고, 그 정도가 높을수록 생존율이 향상된다고 보고하였다.

3. 열충격 단백질과 신경계의 발달

HSP 발현은 포유류의 초기 발생 과정에서 뇌와 심장의 분화 및 증식 단계와 밀접히 관련이 있는 것으로 보인다. 또한 HSP는 포배기(blastula stage)에서 활성화되고, 신경관(neural tube)이 단치는 단계에서는 더욱 많은 양이 발현된다고 알려져 있다. 특히 HSP47과 HSP27은 낭배형성(gastrulation) 과정에서 새로이 생성되는 콜라겐 및 액틴 분자와 각각 결합하여, 이들이 정상적인 구조를 형성하도록 돕는 역할을 한다. 이러한 역할은 신경관(neural plate) 발달 과정에서 기저막(basement me-

mbrane) 형성, 세포외기질(extracellular matrix)과 신경능선 이동(neural crest migration)에 필수적인 것으로 보인다.²¹⁾ 신경관 발달과 초기 뇌 형성 과정에서 세포의 증식과 분화가 spationtemporal control에 의해 엄격히 조절되는 점을 고려하면, HSP는 신경세포의 정상적인 분화 및 발달 과정에서 매우 중요한 역할을 담당하는 것 같다. 특히, Kato 등²²⁾은 인간 배아에서부터 성인 기까지 보이는 신경계의 발달과 HSP73의 발현 양상을 연구한 실험을 통하여 신경세포와 아교세포의 분화 및 성숙 단계와 HSP73의 발현 양상이 동일하게 나타나는 것으로 보아, HSP73이 신경세포 분화 과정에서 중요한 역할을 하는 것 같다고 하였다.

HSP는 개체의 발생 단계에서 열 혹은 다른 여러 스트레스에 취약한 배아를 보호하는 역할을 하는 것 같다.²³⁾ 또한 새로이 발생하는 조직의 세포는 세포의 이동, 유착, 분화 과정에서 광범위한 구조적 재형성을 겪는데, 이는 cytoskeletal system의 광범위한 재형성 과정을 동반한다. 이 과정에서 많은 HSP가 cytoskeletal element와 결합하여 그 형성에 관여한다.²⁴⁾ 그리고 HSP70의 일종인 Hsc70은 수송해야 할 분자와 신경미세섬유(neurofilament) 사이에서 이들을 서로 연결하는 cross-linker molecule의 역할을 하는 것으로 보인다.²⁵⁾

정신분열병, 자폐증, 다운중후군 등은 대표적인 신경발달장애라고 할 수 있는데, 이들 질환들은 발생과정 중, 신경세포의 이동과 연결 이상의 문제와 연관되어 발생되었을 가능성이 있다. 이들 질환들에서 공통적으로 발견되는 subplate neuron은 이러한 가설을 뒷받침할 수 있는 미세 뇌병리소견이다. HSP가 신경계의 발달과정에서 cytoskeletal system과 함께 신경세포의 이동에 중요한 역할을 하는 점에서 볼 때, 이들 질환과 HSP과의 연관성이 시사되며, 이를 밝히기 위한 추가적 연구가 필요할 것으로 판단된다.

4. 열충격 단백질과 신경계의 노화

노화와 관계되어 일어나는 세포 내의 주요 변화 중 하나는 열충격 반응과 ubiquitin-proteasome degradation system(UPS)의 급격한 감소 현상이다. 비정상적인 폴리펩티드를 증가시키는 여러 요인들은 세포의 노화 프로그램을 촉진시키고, 노화는 다시 UPS와 chaperone system을 억제시켜, 세포가 비정상적인 단백질을 처리할 수 없도록 만든다. 이와 같이 비정상적인 단백질

에 의해 일어나는 세포자멸사는 비신경세포와 신경세포 모두 동일한 과정을 밟는 것으로 알려져 있다.²⁶⁾

Gutsmann-Conrad²⁷⁾는 인간 섬유모세포 배양 실험을 통해서, HSP70의 기저치가 고연령(78~92세) 제공자의 섬유모세포에서 저연령(27~44세) 제공자 보다 낮게 나타나고, 열충격 이후에 발현되는 HSP70의 양도 저연령 군에 비해 적었다고 보고하였다. 그리고 오래된 후기배양세포와 신생의 초기배양세포의 HSP70양 비교한 실험에서도 위와 같은 결과를 보였다. 또한 300명 이상의 중국인들을 대상으로 한 Jin 등²⁸⁾의 연구에서 30~50세 집단의 혈청 HSP70의 농도가 25~30세 집단에 비해 낮았다고 보고하였다.

노화로 인한 주요 퇴행성 뇌질환들(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, polyglutamine expansion disorder, amyotrophic lateral sclerosis 등)은 비정상적인 폴리펩티드의 축적으로 인한 특정 신경세포 집단의 사멸 및 퇴화와 관련이 있다. 앞서 말했듯이, molecular chaperones는 단백질의 구조, 재편성, 집합, 독성을 조절하는 기능이 있다. 신생 폴리펩티드는 molecular chaperones의 도움으로 정상구조를 갖게 된다. 하지만 돌연변이와 다양한 환경적 요인으로 인하여 단백질의 변형이 일어날 수 있다. 이 때, molecular chaperones는 단백질의 misfolding을 방지하고, 비정상 단백질을 re-folding시키며, UPS에 의한 비정상 단백질의 분해 과정에도 관여한다. 하지만 그 능력 이상으로 비정상적인 단백질이 증가하면, 결국 비정상적인 단백질이 결합되어 세포독성을 일으키게 된다.²⁶⁾

비정상 폴리펩티드의 축적과 관계되는 퇴행성 뇌질환들을 통해 볼 때, HSP의 기능은 원인 폴리펩티드의 구조적 변화를 조절하여 독성을 감소시키고, 세포내 분해기전과 함께 독성 물질의 분해를 촉진하는 것 같다. 또한 molecular chaperones는 비정상적 단백질의 축적으로 인해 촉진되는 세포자멸사 신호들을 억제하는 과정에 관여하여 세포의 생존을 돕는 것 같다. 특히, 비정상적인 단백질에 의해 유도되는 세포자멸사는 퇴행성 뇌질환들에서 보이는 신경세포 소실의 주요 원인이 된다.²⁶⁾ 최근 stress-activated kinase JNK가 비정상 폴리펩티드에 의해 활성화되는 세포자멸사 프로그램을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 이 과정에서 JNK는 세포자멸사를 활성화시키고, JNK의 억제는 유효한 세포 보호 효과를 일으킨다.²⁹⁾ 이 때 HSP70은 JNK의 활성화를 억제하여

세포자멸사를 억제하는 기능을 한다.³⁰⁾

5. 열충격 단백질과 시상하부-뇌하수체-부신 축

스트레스 반응에 관여하는 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 이하 HPA axis)에 대한 연구는 신경정신과 영역, 특히 정신내분비(psychoendocrine) 연구에서 중추적인 위치를 차지하고 있다. 그리고 HPA axis의 병리적 이상은 기분장애, 외상후 스트레스장애, 알츠하이머병 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

이미 1990년대 초에 Blake 등³¹⁾은 동물실험을 통해 HPA axis를 통해 매개되는 스트레스 반응에서 HSP70이 중요한 역할을 한다고 보고하였다. 신체적 구속을 당한 쥐의 부신 피질에서 HSP70 mRNA가 증가되고, 시상하부절제술을 받은 쥐에서는 동일한 스트레스 상황에서 HSP70 mRNA의 발현이 관찰되지 않았지만, ACTH를 외부에서 주입한 경우에는 다시 HSP70 mRNA가 발현된다고 하였다. 또한 이러한 반응의 정도가 쥐의 노화 정도에 따라 감소한다고 보고하였다.

Lewthwaite 등³²⁾은 229명의 영국 공무원을 대상으로 한 코호트 연구에서 혈청 HSP60 농도의 증가가 관상동맥질환의 감수성(susceptibility)과 연관되어 있다고 하였으며, 높은 혈청 HSP60 농도는 낮은 사회경제적 지위, 사회적 고립과 같은 정신사회적 스트레스와 유의한 상관관계가 있다고 보고 하였다.³³⁾

일단 HSP과 HPA axis와의 연관성은 HSP과 스트레스 호르몬과의 관계를 통해 접근해 볼 수 있다. HPA axis의 최종 산물인 글루코코르티코이드 호르몬(glucocorticoid hormone)은 개체의 항상성을 유지시키고, HPA axis를 조절하는 중요한 매개체이다. 이 호르몬과 결합하여 기능을 하는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, 이하 GR)는 HSP70, HSP90, 그리고 Hop, HSP40, p23 등과 복합체를 이루어 존재한다. 특히 HSP90/HSP70-based chaperone machinery는 GR과 호르몬의 결합에서부터, 핵 내로의 이동, 그리고 회전(turnover)에 이르는 전체 과정을 조절하는 기능을 갖는다.³⁴⁾ HSP90/HSP70-based chaperone machinery는 1) GR의 호르몬 결합 부위 개방시켜 호르몬과의 결합을 돕고, 2) microtubular highway를 이용하여 GR과 호르몬을 핵 내로 이동시키며, 3) 호르몬에 의한 유전자의 전사(transcription) 과정에 관여하며, 4) 그 후

에는 UPS로부터 제거될 GR을 보호하는 역할을 한다.³⁵⁾

HSP은 위와 같은 과정을 통해 결국 HPA axis 기능 조절에도 관여하는 것 같다. 따라서 주요우울장애나 외상후 스트레스장애에서 보이는 HPA axis의 변화는 GR 유전자의 돌연변이나 발현 단백질 이상에 의한 가능성 뿐만 아니라 GR을 구성하는 HSP와 cochaperone 같은 단백질들의 기능 이상에서 기인할 수도 있다.

6. 열충격 단백질과 정신질환

1) 정신분열병

정신분열병의 신경발달학적 가설에 의하면, 태아의 발달에 영향을 미치는 환경적 요인들이 중추신경계의 이상을 유발하여, 이것이 결국 정신분열병을 발생시키는 소지를 주게 된다.³⁶⁻³⁹⁾ 즉, 임신 기간 중의 감염, 주산기 합병증, 그리고 이와 관련된 신경발달학적 혹은 자가면역학적 이상들이 등이 정신분열병의 원인 요인이 될 수 있다.⁴⁰⁻⁴⁶⁾ 또한 이 과정에서 각각의 스트레스로 인하여 발현되는 HSP⁴⁷⁾이 정신분열병 발병에 관여할 가능성도 있다. HSP는 정신분열병의 발병원인과 관계되는 신경발달학적 이상이나 면역학적 조절이상의 관점에서 볼 때, 매우 흥미로운 molecular chaperones이다.⁴⁸⁾

여러 연구자들에 의해 정신분열병 환자에서 HSP에 대한 항체의 이상 소견이 보고되어 왔다.⁴⁸⁻⁵²⁾ HSP는 신경세포를 보호하는 다양한 기능을 가지고 있으므로, 이에 대한 항체의 존재는 신경세포 손상을 촉진시키는 요인으로 작용할 수도 있다.⁵²⁾ Kim 등⁵⁰⁾은 90명의 정신분열병 환자와 83명의 대조군을 대상으로 ELISA를 이용하여 HSP70과 HSP90의 항체를 측정한 연구에서 HSP70의 항체와 HSP90의 항체가 정신분열병 환자군에서 유의하게 증가되어 있으며, 이 중 HSP70 항체의 증가소견은 초기 높은 BPRS 점수와 양호한 치료반응성과 관련이 있었다고 하였다. 또한 HSP90 항체의 양은 항정신병약물치료에 변화를 보이지 않았는데, 이는 정신분열병의 stable marker로서의 가능성과 정신분열병 발병에 자가면역기전과 HSP 시스템의 상호작용이 관여할 수 있는 가능성을 시사한다고 하였다.

Pae 등⁵³⁾은 161명의 정신분열병 환자와 165명의 대조군을 대상으로 하여 3가지 종류의 HSP70 관련 유전자 조사 실험에서 HSPA1B(HSP70-2) polymorphism이 정신분열병과 연관되어 있고, 또한 HSPA1B poly-

morphism은 gene dose-dependent manner로 정신분열병 발병에 기여하는 것 같다고 보고하였다.

Gabriele 등⁵⁴⁾은 Stanley Foundation Neuropathology Consortium(SFNC)으로부터 제공된 정신분열병 환자의 측좌핵(nucleus accumbens) 조직을 이용한 연구에서 catecholamine-regulated proteins 40(CRP40 ; hsp70과 유사구조를 지님)이 대조군(n=15)에 비해 환자군(n=15)에서 유의하게 감소되어 있으며, 이러한 결과는 다른 정신질환과는 다른 정신분열병의 독특한 소견인 것 같다고 하였다. 이에 저자는 CRP40가 molecular chaperones으로 작용하여 도파민 농도를 조절하는 것 같다는 가설을 제기하였으며, CRP70의 감소가 도파민 농도를 증가시키고, 이것이 결과적으로 ventral striatal dopaminergic neurotransmission을 증가시켜 정신분열병의 양성증상 악화와 관련이 있을 것 같다고 주장하였다.

최근에는 정신분열병을 신경발달학적 이상으로만 보지 않고, 뇌영상 연구들을 통해 정신분열병이 발병한 이후에도 관찰되는 전두엽 및 측두엽 회백질의 신경 소실 소견 등을 바탕으로, 정신분열병을 세포자멸사 과정이 관계되는 퇴행성 뇌질환의 하나로 보는 관점도 있다.⁵⁵⁾ 앞서 살펴보았듯이, HSP이 세포자멸사 과정에서 매개체의 역할을 하고 있으므로 HSP이 정신분열병의 발병 및 진행 과정에 관여할 가능성도 있는 것이다. Jarskog 등⁵⁶⁾은 정신분열병 환자의 사후 뇌 조직연구를 통해, 정신분열병 환자군에서 대조군들에 비해 BAX(proapoptotic protein)/BCL-2(antiapoptotic protein) 단백질 비율이 50% 이상 높았으며, 세포자멸사 과정에서 중추적인 역할을 담당하는 caspase-3는 환자군과 대조군들 사이에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 정신분열병 환자군에서 Bax/Bcl-2 비율이 높았던 것은 해당 조직이 세포자멸사에 취약하다는 뜻이며, caspase-3는 유의한 차이가 없었는데, 이것은 정신분열병의 이환기간 중 세포자멸사가 능동적으로 발생하지는 않는다는 뜻으로, caspase-3의 활성이 증가하는 전형적인 퇴행성 뇌질환과는 다소 다른 소견이었다. HSP70은 세포자멸사를 억제하는 기능이 있는 것으로 잘 알려져 있는데, HSP70은 caspase 의존적인 혹은 비의존적인 세포자멸사 과정 모두를 억제하고, caspase 의존적인 세포자멸사 과정에서는 caspase-3의 활성도도 억제할 수 있음⁵⁷⁾으로, HSP70은 정신분열병과 전형적인 퇴행성 뇌질환들에서

보이는 세포자멸사 과정 모두에서 이를 억제할 수 있는 것 같다.

2) 알츠하이머병

최근 연구들은 HSP이 알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)에서 신경보호 기능을 갖고 있다고 제안하고 있다.⁵⁸⁾

노인반(senile plaque)과 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)은 AD의 대표적인 병리 소견이자, 발병 원인에 대한 단서이기도 하다. 노인반은 beta-amyloid(A β)의 비정상적인 축적으로 생성되고, 신경섬유매듭은 microtubule-associated protein τ 이 과인산화되어 축적되는 것과 관련이 있다.⁵⁹⁾

이미 여러 연구들을 통해 HSP70 신경퇴행에 대해 신경보호 기능을 하는 molecular chaperones으로서 역할을 한다고 보고된 바 있다. Lukiw⁶⁰⁾는 AD환자와 정상 대조군을 대상으로 한 gene chip analysis를 통하여, 태아에서 성인에 이르는 연령의 변화에 따라 해마에서 HSP70의 발현 양이 2배가량 증가하고, AD 경우에는 정상 대조군에 비해 해마 조직 내의 HSP70이 4.3배 증가 되어있었다고 보고하였다. AD에서 보이는 이러한 단백질 발현 패턴은 노화에 따른 뇌 내의 스트레스의 지속되는 증가와 특히, AD 해마의 경우에 있어서는 더욱 뚜렷한 스트레스의 축적을 보여준다. Hamos 등⁶¹⁾ 역시 AD환자와 정상 대조군을 대상으로 한 연구에서, AD환자의 노인반과 신경섬유매듭에서 대조군에 비해 HSP70이 급격히 증가되어 있으며, 특히 후내피질(entorhinal cortex)와 해마의 CA3지역에서는 GRP78이 증가되어 있다고 보고하였다. 저자는 HSP70의 발현 증가는 비정상적인 단백질을 처리하기 위한 초기 반응으로 보았고, 손상되지 않은 정상 세포에서만 나타난 GRP78의 증가는 AD특유의 세포 손상으로부터 세포를 보호하기 위한 반응으로 설명하였다.

Magrane 등⁶²⁾은 아테노바이러스를 이용하여 A β 의 발현이 촉진되는 신경세포 배양 실험에서, 새로이 합성된 A β 가 신경독성을 나타내고, HSP70 발현을 유도한다고 보고하였다. 이 실험에서 A β 에 의해 유도된 HSP70의 발현은 신경세포를 생존시킬 수 없을 것 같아보였는데, 다시 아테노바이러스를 이용하여 HSP70이 과발현시켰을 때는, HSP70이 A β 에 의한 신경독성을 감소시키고, 신경세포를 생존시키는 결과를 보였다. 이러한 결과는

$A\beta$ 의 신경독성이 부분적으로는 불충분한 heat shock response에 의해 일어날 수도 있다는 것을 시사한다. Dou 등⁶³⁾은 오히려 실험동물(tau transgenic mouse)과 AD환자에서 HSP70, HSP90 발현 양과 protein τ 의 응집 사이에는 반비례 관계가 있다고 보고하였으나, 이들도 역시 충분한 HSP의 발현은 protein τ 의 응집을 억제하여 신경섬유매듭의 형성을 억제할 것이라고 제안하였다.

HSP27 유전자는 이미 여러 연구를 통해 장수(longevity)와 관련 있는 것으로 알려져 있는데,⁶⁴⁾ HSP27이 과인산화된 protein τ 와 선택적으로 결합하며, 이를 분해시켜 세포 사멸을 막는 것으로 보인다. 따라서 HSP 27 역시 AD에 있어서 신경보호의 기능을 갖고 있을 가능성이 있다.⁶⁵⁾

3) 주요 우울장애와 외상후 스트레스장애

주요우울장애(Major depressive disorder, 이하 MDD)는 첫 발병 전 중요한 스트레스 사건을 경험하는 경우가 많고, 스트레스와 연관된 기분장애라고 할 수 있다. 50% 가량의 우울증 환자에서 1) 코르티솔의 기저치 증가가 관찰되며, 2) 텍사메타손 억제 검사에서 정상적인 코르티솔 억제가 이루어 지지 않는 소견, 3) GR의 증가 등의 소견을 보인다. 대표적인 스트레스 유발 질환인(Post-traumatic stress disorder, 이하 PTSD)의 경우에는 오히려 1) 코르티솔의 기저치 감소, 2) 텍사메타손 억제 검사에서 코르티솔 분비 억제의 증가, 3) GR의 감소 등의 소견을 보인다.

이처럼 MDD와 PTSD 모두 HPA axis의 기능 이상을 동반하는 경우가 많은데, 정신병적 증상을 동반하는 심한 MDD에서는 HPA axis의 과활성화(hyperactivity)가 나타나고,⁶⁶⁾ PTSD에서는 코르티솔의 뇌하수체에 대한 음성되먹임의 강화와 부신과 시상하부의 hyper-reactivity 소견을 보인다.⁶⁷⁾ 하지만, 두 질환에서 보이는 HPA axis 기능 이상의 기전은 아직도 확실히 밝혀져 있지 않다. 앞서 언급했듯이, HSP가 HPA axis의 기능 조절에 관계하는 것으로 보아 이와 관련한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

MDD와 관련된 HSP 연구를 몇 가지 살펴보면, 우선 Shimizu 등⁶⁸⁾은 peripheral blood mononuclear cell에서 발현되는 HSP를 측정하는 연구를 통해, MDD 환자의 경우 다른 환자나 정상대조군들과는 달리 6번 염색

체에서 전사된 HSP70 mRNA의 일부 염기서열에서 결손 돌연변이(deletion mutation)가 존재한다고 보고하였다. 그리고 Bown 등⁶⁹⁾은 SFNC로부터 제공 받은 사후 뇌 조직 연구를 통하여, 자살한 MDD 환자의 측두엽에서 GRP78, GRP94, calreticulin과 같은 stress protein들이 대조군들에 비해 유의하게 증가되어 있었다고 보고하였다. 또한 Binder 등⁷⁰⁾은 항우울제 반응과 주요 우울삽화의 재발이 HSP90의 cochaperone으로 GR의 기능 조절에 관여하는 FKBP5의 단일염기다형성(single-nucleotide polymorphism)과 유의한 연관성이 있다고 하였다.

Filipovic 등⁷¹⁾은 급성(immobilization, cold), 만성(social isolation, crowding, daily swimming) 스트레스 자극에 노출된 쥐의 해마와 뇌 피질에서의 GR와 HSP70, 혈청 ACTH와 코르티솔 농도의 변화를 측정하였는데, 급성 스트레스 이후에는 ACTH와 코르티솔이 유의하게 증가하였고, GR과 HSP70은 뚜렷한 감소를 보였다. 저자는 GR과 HSP70의 감소 소견은 코르티솔에 의한 신호전달을 약화시켜 스트레스에 의해 유도된 이상을 회복하기 위한 음성되먹임기전을 나타낸다고 하였다. 만성적인 스트레스의 경우에는 GR과 HSP70의 확인한 감소 현상을 나타내지 않았다. 이러한 결과는 음성되먹임 조절의 부분적 이상과 높은 ACTH와 코르티솔에 대한 부분적인 습관화 현상이 함께 적용되어진 것을 시사한다. 또한 장기간 스트레스에 노출된 쥐는 새로운 급성 스트레스에 대해 정상 대조군에 비해 감소된 반응성을 보이기도 하였다.

최근의 연구에 의하면, 장기간의 스트레스 자극은 세포 내 존재하는 GR의 핵-세포질 간 이동(nucleo-cytoplasmic shuttling)의 이상으로 인해 부분적으로나마 GR 음성되먹임기전의 와해를 일으키고, 이는 결국 HPA axis 조절 이상을 발생시키는 것으로 보고 있다. 특히, GR이 핵 내로 이동하는 과정에서 cytoskeleton과 함께 HSP 90이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁷²⁾⁷³⁾

7. 열충격 단백질의 치료적 이용과 그 미래

앞서 살펴보았듯이, molecular chaperones의 기능을 지닌 HSP는 다양한 스트레스로부터 세포 내 단백질을 보호하고, 손상을 복구하며, 세포의 생존을 유도하는 필수적인 단백질이다. 정상적인 chaperone의 기능은 다양한 조직에 있어 스트레스에 적응하는 잠재 능력의 핵심

요소라고 할 수 있다. 또한 chaperone의 기능 이상과 다양한 질환들과 연관성이 계속해서 보고되고 있다. 따라서 chaperone의 기능을 조절할 수 있다면, 신약 개발에 새로운 장이 열리게 될 것으로 보인다.⁴⁾

최근 HSP90 억제제가 새로운 암 치료제로서의 가능성을 시사하며, 임상시험을 시행하고 있지만,⁷⁴⁾ 정신과 영역에서는 아직 HSP 및 그 치료적 가능성과 관련한 임상 연구가 충분하지는 않은 편이다. 하지만 주로 기존의 항정신병약물이나, 항우울제 혹은 기분안정제의 작용 기전에 HSP이 관여되어 있다는 연구 결과들이 계속해서 보고되고 있다.

항정신병약물 연구의 경우, Nakahara 등⁷⁵⁾은 phenacyclidine에 처리되어 HSP70이 발현되는 쥐 실험에서, haloperidol은 PCP에 의해 유도된 HSP70 mRNA 발현을 뇌의 일부 지역들(medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, striatum)에서 더욱 증가시키나, 다른 비전형 항정신병약물들(clozapine, olanzapine, risperidone)은 HSP70 mRNA를 감소시킨다고 보고하였다. 즉, haloperidol과 다른 비전형 항정신병약물들은 HSP70에 대해 서로 다른 효과를 나타내는 것 같다.

항우울제의 경우, Lee 등⁷⁶⁾은 fluoxetine에 전처리된 흰쥐 C6 glioma 세포에 dexamethasone 노출시켜 발현되는 HSP70의 양을 측정하는 실험에서, HSP70의 발현이 fluoxetine의 전처리 기간에 따라 감소된다고 보고하였다. 또한 fluoxetine 치료가 단기적으로 GR을 전위시키는 기전을 통하여 GR의 저항성을 개선시킴으로써 HPA axis의 과다활동 및 혈청 코르티솔 농도의 상승을 정상화시킬 것이라 하였다.

기분안정제의 경우, Shao 등⁷⁷⁾은 신경세포 배양 실험을 통해, valproate와 lithium의 장기간 투여는 GRP78, GRP94 그리고 calreticulin 와 같은 stress protein들을 발현시키지만, carbamazepine과 lamotrigine은 이들의 발현과는 무관하다고 보고하였다.

향후 HSP를 치료적으로 이용하는 방식은 1) 특정 HSP을 손상된 조직에 직접 투여하는 방법, 2) HSP 유도제나 HSP 억제제를 이용하는 방법, 3) HSF를 이용하여, HSP 유전자의 전사 혹은 유전암호해독 과정을 조절하는 방법, 4) HSP 관련 유전자를 체내에 주입하는 유전자 치료법, 5) HSP와 함께 작용하는 cochaperone을 조절하는 방법 등을 예상해 볼 수 있다. 또한 진단적으로는 HSP을 특정 질환의 상태 표지자 혹은 형질 표지

자로 이용하는 것도 고려해 보아야 한다.

결론

작게는 신경세포, 그리고 신경조직, 더 나아가서는 전체에서, HSP은 외부의 자극으로부터 개체를 지키는 자가보호기전(autoprotective mechanism)의 한 축으로서 기능하는 것 같다.

예전부터 의사들은 자가보호기전 혹은 자가치유력(self-healing force)의 효과에 의지하여 환자의 진단과 치료에 임했으며, 자가치유력 현상은 건강과 질병의 개념 정립과 치료에 대한 이해에 항상 영향을 미쳐왔다. 과거에는 자가치유력을 어떤 유기체의 힘이나 유물론적 기전으로 설명해 왔었다. 하지만 최근의 연구들은 HSP에 의해 세포 및 분자 수준에서부터 자가보호기전이 존재하고 또 기능하고 있음을 보여주고 있다.⁷⁸⁾⁷⁹⁾

과거에는 HSP가 물리적 스트레스에 반응하여 세포내에서만 기능하는 molecular chaperones라고 생각했지만, 최근 여러 연구를 통해 HSP이 심리적 스트레스에도 반응하여 발현 되고, 세포 밖 공간과 혈청에서도 관찰된다는 사실은 매우 흥미롭다. 이와 더불어 HPS이 HPA axis와 연계하여 스트레스 반응 조절에 관여하고 있다는 사실과 신경계의 발달 및 노화 과정에서의 역할 등으로 볼 때, 신경정신과 영역에서도 HSP에 대한 기초 연구와 임상적 적용이 점차 중요해질 것으로 예상된다.

HSP의 작동 과정에는 두 가지 특징이 있다. 첫째는, 스트레스에 반응하여 작동하는 molecular chaperones으로서의 HSP은 일정한 역치(threshold)를 갖는 것 같다. 적당한 스트레스에 대해서는 HSP 분비가 증가되지만, 정상적인 스트레스 반응을 통해 조직과 개체를 보호하지만, 심각한 스트레스는 HSP를 억제시키고, 오히려 세포자멸사를 일으키는 방향으로 세포내의 환경을 변화시킨다. 둘째, HSP는 염증반응을 매개하는 위험신호로 작용하기 때문에, 경우에 따라서는 염증반응을 증가시켜 조직의 손상을 악화시키는 면을 갖고 있기도 하다. 이 점은 HSP의 치료적 이용에서 주의를 해야 하는 부분일 것이다.

HSP은 신경계의 발생과 성장 그리고 질병과 노화에 이르는 전 과정에 직·간접적으로 관여하고 있으며, 우리 신경계는 다른 어떤 조직보다 복잡하고, 또 손상에 취약하다. 따라서 향후 연구를 통하여 HSP에 대한 이해를

넓히고, 이를 통해 신경계의 자가치유력을 향상시킬 수 있다면, HSP은 신경정신의학 영역에서도 매우 중요한 의의를 가질 수 있을 것이라 생각한다.

중심 단어 : 열충격 단백질 · Molecular chaperones · 자가보호기전 · 신경정신의학.

참고문헌

- Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 1962; 15:571-573.
- Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: Relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974;85:389-398.
- Voellmy R, Boellmann F. Chaperone regulation of the heat shock protein response. *Adv Exp Med Biol* 2007; 594:89-99.
- Soti C, Nagy E, Giricz Z, Vigh L, Csermely P, Ferdinandy P. Heat shock proteins as emerging therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2005;146:769-780.
- Smith RC, Rosen KM, Pola R, Magrane J. Stress proteins in Alzheimer's disease. *Int J Hyperthermia* 2005; 21:421-431.
- Macario AJ, Conway de Macario E. Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 2005;353: 1489-1501.
- Fleshner M, Johnson JD. Endogenous extra-cellular heat shock protein 72: releasing signal(s) and function. *Int J Hyperthermia* 2005;21:457-471.
- Beere HM. "The stress of dying": the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J Cell Sci* 2004; 117:2641-2651.
- Wu C. Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:441-469.
- Morrison AJ, Rush SJ, Brown IR. Heat shock transcription factors and the HSP70 induction response in brain and kidney of the hyperthermic rat during post-natal development. *J Neurochem* 2001;75:363-372.
- Goodson ML, Park-Sarge OK, Sarge KD. Tissue-dependent expression of heat shock factor 2 isoforms with distinct transcriptional activities. *Mol Cell Biol* 1995;15: 5288-5293.
- Tonkiss J, Calderwood SK. Regulation of heat shock gene transcription in neuronal cells. *Int J Hyperthermia* 2005;21:433-444.
- Guzhova I, Kislyakova K, Moskaliyova O, Fridlanskaya I, Tytell M, Cheetham M, et al. In vitro studies show that HSP70 can be released by glia and that exogenous HSP70 can enhance neuronal stress tolerance. *Brain Res* 2001;914:66-73.
- Bechtold DA, Rush SJ, Brown IR. Localization of the heat-shock protein HSP70 to the synapse following hyperthermic stress in the brain. *J Neurochem* 2000; 74:641-646.
- Tytell M, Greenberg SG, Lasek RJ. Heat shock-like protein is transferred from glia to axon. *Brain Res* 1986; 363:161-164.
- Tytell M. Release of heat shock proteins (HSPs) and the effects of extracellular HSPs on neural cells and tissues. *Int J Hyperthermia* 2005;21:445-455.
- Fleshner M, Campisi J, Amiri L, Diamond DM. Cat exposure induces both intra- and extracellular HSP72: the role of adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1142-1152.
- Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, Kennedy SL, Nickerson M, Fleshner M. Adrenergic receptors mediate stress-induced elevations in extracellular HSP72. *J Appl Physiol* 2005;99:1789-1795.
- Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 2000;6:435-442.
- Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC. Serum levels of HSP 72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma* 2002;52:611-617.
- Walsh D, Li Z, Wu Y, Nagata K. Heat shock and the role of the HSPs during neural plate induction in early mammalian CNS and brain development. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:198-211.
- Kato M, Mizuguchi M, Takashima S. Developmental changes of heat shock protein 73 in human brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1995;86:180-186.
- Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Giuffrida Stella AM, Butterfield DA. Molecular chaperones and their roles in neural cell differentiation. *Dev Neurosci* 2002;24:1-13.
- Liang P, MacRae TH. Molecular chaperones and the cytoskeleton. *J Cell Sci* 1997;110:1431-440.
- Tsang TC. New model for 70 kDa heat-shock proteins' potential mechanisms of function. *FEBS Lett* 1993;323: 1-3.
- Meriin AB, Sherman MY. Role of molecular chaperones in neurodegenerative disorders. *Int J Hyperthermia* 2005;21:403-419.
- Gutsmann-Conrad A, Heydari AR, You S, Richardson A. The expression of heat shock protein 70 decreases with cellular senescence in vitro and in cells derived from young and old human subjects. *Exp Cell Res* 1998; 241:404-413.
- Jin X, Wang R, Xiao C, Cheng L, Wang F, Yang L, et al. Serum and lymphocyte levels of heat shock protein 70 in aging: a study in the normal Chinese population. *Cell Stress Chaperones* 2004;9:69-75.
- Garcia M, Charvin D, Caboche J. Expanded huntingtin

- activates the c-Jun terminal kinase/c-Jun pathway prior to aggregate formation in striatal neurons in culture. *Neuroscience* 2004;127:859-870.
30. Merienne K, Helmlinger D, Perkin GR, Devys D, Trotter Y. Polyglutamine expansion induces a protein-damaging stress connecting heat shock protein 70 to the JNK pathway. *J Biol Chem* 2003;278:16957-16967.
 31. Blake MJ, Udelsman R, Feulner GJ, Norton DD, Holbrook NJ. Stress-induced heat shock protein 70 expression in adrenal cortex: an adrenocorticotrophic hormone-sensitive, age-dependent response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:9873-9877.
 32. Lewthwaite J, Owen N, Coates A, Henderson B, Steptoe A. Circulating human heat shock protein 60 in the plasma of British civil servants: relationship to physiological and psychosocial stress. *Circulation* 2002;106:196-201.
 33. Shamaei-Tousi A, Stephens JW, Bin R, Cooper JA, Steptoe A, Coates AR, et al. Association between plasma levels of heat shock protein 60 and cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2006;27:1565-1570.
 34. Pratt WB, Morishima Y, Murphy M, Harrell M. Chaperoning of glucocorticoid receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2006;172:111-138
 35. Pratt WB, Galígniana MD, Morishima Y, Murphy PJ. Role of molecular chaperones in steroid receptor action. *Essays Biochem* 2004;40:41-58.
 36. German J. Embryonic stress hypothesis of teratogenesis. *Am J Med* 1984;76:293-301.
 37. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-669.
 38. Englen MD, Finnell RH. Strain differences in expression of the murine heat shock response: implications for abnormal neural development. *Results Probl Cell Differ* 1991;17:71-82.
 39. Bates PR, Hawkins A, Mahalik SP, McGrath JJ. Heat stress lipids and schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;55:101-107.
 40. Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Raġu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1987;496:676-685.
 41. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987;21:1413-1421.
 42. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:189-192.
 43. Lyon M, Barr CE, Cannon TD, Mednick SA, Shore D. Fetal neural development and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1989;15:149-161.
 44. Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia: a review and reappraisal. *Schizophr Bull* 1993;19:355-370.
 45. Wright P, Murray RM. Schizophrenia: prenatal influenza and autoimmunity. *Ann Med* 1993;25:497-502.
 46. O'Reilly RL. Viruses and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1994;28:222-228.
 47. Satoh J, Tabira T, Yamamura T, Kim SU. HSP72 induction by heat stress is not universal in mammalian neural cell lines. *J Neurosci Res* 1994;37:44-53.
 48. Wang XF, Wang D, Zhu W, Delrahim KK, Dolnak D, Rapaport MH. Studies characterizing 60 kDa autoantibodies in subjects with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:361-375.
 49. Kilidireas K, Latov N, Strauss DH, Gorig AD, Hashim GA, Gorman JM, et al. Antibodies to the human 60 kDa heat-shock protein in patients with schizophrenia. *Lancet* 1992;340:569-572.
 50. Kim JJ, Lee SJ, Toh KY, Lee CU, Lee C, Paik IH. Identification of antibodies to heat shock proteins 90 kDa and 70 kDa in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;52:127-135.
 51. Mazeh D, Sirota P, Patya M, Novogrodsky A. Antibodies to neuroblastoma cell line proteins in patients with schizophrenia. *J Neuroimmunol* 1998;84:218-222.
 52. Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Muller N. Antibodies to heat shock proteins in schizophrenic patients: implications for the mechanism of the disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1103-1104.
 53. Pae CU, Kim TS, Kwon OJ, Artioli P, Serretti A, Lee CU, et al. Polymorphisms of heat shock protein 70 gene (HSPA1A, HSPA1B and HSPA1L) and schizophrenia. *Neurosci Res* 2005;53:8-13.
 54. Gabriele JP, Chong VZ, Pontoriero GF, Mishra RK. Decreased expression of a 40-kDa catecholamine-regulated protein in the ventral striatum of schizophrenic brain specimens from the Stanley Foundation Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* 2005;74:111-119.
 55. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. *Scientific World Journal* 2007;7:135-143.
 56. Jarskog LF, Selinger ES, Lieberman JA, Gilmore JH. Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation. *Am J Psychiatry* 2004;161:109-115.
 57. Creagh EM, Carmody RJ, Cotter TG. Heat shock protein 70 inhibits caspase-dependent and -independent apoptosis in Jurkat T cells. *Exp Cell Res* 2000;257:58-66.
 58. Smith RC, Rosen KM, Pola R, Magrane J. Stress proteins in Alzheimer's disease. *Int J Hyperthermia* 2005; 21:421-431.
 59. Eric JN, Steven EH, Robert CM. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. 1st ed. McGraw-Hill Medical;2001. p.469.
 60. Lukiw WJ. Gene expression profiling in fetal, aged, and Alzheimer hippocampus: a continuum of stress-related signaling. *Neurochem Res* 2004;29:1287-1297.

61. Hamos JE, Oblas B, Pulaski-Salo D, Welch WJ, Bole DG, Drachman DA. Expression of heat shock proteins in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:345-350.
62. Magrane J, Smith RC, Walsh K, Querfurth HW. Heat shock protein 70 participates in the neuroprotective response to intracellularly expressed beta-amyloid in neurons. *J Neurosci* 2004;24:1700-1706.
63. Dou F, Netzer WJ, Tanemura K, Li F, Hartl FU, Takashima A, et al. Chaperones increase association of tau protein with microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:721-726.
64. Latchman DS. HSP27 and cell survival in neurones. *Int J Hyperthermia* 2005;21:393-402.
65. Shimura H, Miura-Shimura Y, Kosik KS. Binding of tau to heat shock protein 27 leads to decreased concentration of hyperphosphorylated tau and enhanced cell survival. *J Biol Chem* 2004;279:17957-17962.
66. de Kloet ER, Derijk RH, Meijer OC. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:168-179.
67. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:341-368.
68. Shimizu S, Nomura K, Ujihara M, Sakamoto K, Shibata H, Suzuki T, et al. An allele-specific abnormal transcript of the heat shock protein 70 gene in patients with major depression. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219:745-752.
69. Bown C, Wang JF, MacQueen G, Young LT. Increased temporal cortex ER stress proteins in depressed subjects who died by suicide. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:327-332.
70. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wozniak GM, Ising M, Putz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004;36:1319-25.
71. Filipovic D, Gavrilovic L, Dronjak S, Radojeic MB. Brain glucocorticoid receptor and heat shock protein 70 levels in rats exposed to acute, chronic or combined stress. *Neuropsychobiology* 2005;51:107-114.
72. Scherrer LC, Dalman FC, Massa E, Meshinchi S, Pratt WB. Structural and functional reconstitution of the glucocorticoid receptor-HSP90 complex. *J Biol Chem* 1990;265:21397-21400.
73. Galigniana MD, Housley PR, DeFranco DB, Pratt WB. Inhibition of glucocorticoid receptor nucleocytoplasmic shuttling by okadaic acid requires intact cytoskeleton. *J Biol Chem* 1999;274:16222-16227.
74. Solit DB, Rosen N. HSP90: a novel target for cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2006;6:1205-1214.
75. Nakahara T, Kuroki T, Hondo H, Tsutsumi T, Fukuda K, Yao H, et al. Effects of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol on expression of heat shock protein in the discrete brain regions of phencyclidine-treated rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;73:193-197.
76. Lee JS, Yang BH, Kim SH, Choi MR, Chae YK. Fluoxetine Pretreatment Exert Time-Dependent Inhibits the Dexamethasone-Meditated Heat Shock Protein 70 Expression in Rat C6 Glioma Cells. *The Korean Journal of Psychopharmacology* 2004;15:66-74.
77. Shao L, Sun X, Xu L, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci* 2006;78:1317-1323.
78. Lohff B, Schaefer J, Nierhaus KH, Peters T, Schaefer T, Vos R. Natural defenses and autoprotection: naturotherapy, an old concept of healing in a new perspective. *Med Hypotheses* 1998;51:147-151.
79. Lohff B. Self-healing forces and concepts of health and disease. A historical discourse. *Theor Med Bioeth* 2001; 22:543-564.